

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N° _____

T H E S E
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

836

par

BOUQUIER Jean José

Né le 22 Juin 1929 à Berck Plage (Pas de Calais)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

Président : M. Marcel LELONG - Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BOUQUIER Jean José

Né le 22 Juin 1929 à Berck Plage (Pas de Calais)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

Président : M. Marcel LELONG - Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.),
HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.),
MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.),
STROHL (A.), TANON (L).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR Jean VERNE.
2ème ASSESSEUR Gaston CORDIER.

I- PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a- Professeurs titulaires :

Anatomie	MM. DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) (SCHAPIRA (G.))
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N....
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)

Physique médicale	(DOGNON (A.) (DJOURNO (A.))
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ...	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b- Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.) (POLONOVSKI (J.))
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MOUQUIN (M.)
	(Beaujon LORTAT-JACOB (J.L.)
	(Cochin LEGER (L.)
	(Hôtel-Dieu..... PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	(Pitié CORDIER (G.)
	(Saint-Antoine... GOSSET (J.)
	(Salpêtrière SICARD (A.)
	(Tenon..... OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNE(R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)...	GAUDART D'ALLAINES(F.de
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)..	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker).....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)

: LOHICATON OF THE

• • • • •

	(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
	(Broussais.....	SOULIE (P.)
	(Cochin.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	(Cochin.....	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
	(Lariboisière.....	SEZE (S. de)
	(Pitié.....	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine....	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque.....	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)..	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)..		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker).....		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b- Professeurs à titre personnel :

	(BOUR (H.)
Médecine	(LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
	(CABROL (C.)
	(GOUINAUD (C.)
Anatomie	(GILLOT (G.)
	(OLIVIER (G.)

MM.

(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)
pr. s. ch.)

(ABELANET (R.)

(BUSSE (F.)

(CHOMETTE (G.)

(GOUYGOU (Ch.) m. conf.

(NEZELOFF (Ch.)

(ORCEL (L.)

(PAILLAS (J.)

(KERN (E.)

(VOURC'H (G.)

(BARBIER (P.)

(CHRISTOL (D.)

(LE MINOR (L.)

(TOURNIER (P.)

(BAULIEU Et. m. conf.

(BOURILLON (R.)

(CARTIER (P.)

(DREYFUS (J.Cl.).

(GONNARD (P.)

(KRUE (J.)

(JEROME (H.)

PLAS (F.)

(BOIRON (M.)

(DENOIX (P.)

(MATHE (G.)

(SELIGMANN (M.)

(CIVATTE (J.)

(DUPERRAT (B.)

LEDOUX-LEBARD (G.)

(BESSIS (M.)

(BILSKI-PASQUIER (G.)

(DAUSSET (J.)

(DUHAMEL (G.)

(COUJARD (R.) pr. s. ch.

(MAROIS (M.)

(RACADOT (J.)

(BESANCON (F.)

(CORNET (A.)

(BOYER (J.) pr. s. ch.

(BLANCHER (G.)

(CORRE-HURST (Mme L.)

(SAPIN-JALOUSTRE (H.)

Anatomie pathologique

Anesthésiologie

Bactériologie

Biochimie médicale

Biologie appliquée à l'Education
Physique et aux Sports

Carcinologie

Dermato-Syphiligraphie

Electro-Radiologie

Hématologie

Histologie

Hydrologie

Hygiène

Maladies Infectieuses	MM. { BASTIN (R.) { DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DEROBERT (L.) pr. s. ch. { FOURNIER (E.) { GUENIOT (M.) { HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.) (GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.) (MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
Obstétrique	(BREGÉAT (P.) (DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
Ophtalmologie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
Orthopédie	(DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.)
Parasitologie	(BARCAT (J.) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) (Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.)
Pathologie chirurgicale	

	(LOYGUE (J.)
	(MERCADIER (M.)
	(NATALI (J.)
Pathologie Chirurgicale (suite)	(PELLERIN (D.)
	(PERROTIN (J.)
	(ROBERT (H.)
	(THOMERET (G.)
Pathologie exotique	(SCHNEIDER (J.)
	(BENHAMOU (J.P.)
	(BERTHAUX (P.)
	(BOIVIN (P.)
	(CROSNIER (J.)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L.)
	(LOEPER (J.)
	(MAURICE (J.)
	(MIKOL (Cl.)
	(RICHET (G.)
	(AUSSANNAIRE (M.)
	(BOUVIER (J.)
	(BOUVRAIN (Y.)
	(BRICAIRE (H.)
	(BRISAUD (H.)
	(BROCARD (H.)
	(BUGE (A.)
	(CATINAT (J.)
	(CHRETIEN (J.)
	(COBLENTZ (B.)
	(CONTAMIN (F.)
	(COURY (C.)
	(ETIENNE (J.P.)
Pathologie médicale	(FREZAL (J.)
	(FRITEL (D.)
	(HENNEQUET (A.)
	(HIMBERT (J.)
	(HOUSSET (E.)
	(LAROCHÉ (Cl.)
	(LESOBRE (R.)
	(MACREZ (C.)
	(MOREAU (L.)
	(NICK (J.)
	(ROYER (P.)
	(TOURNEUR (R.)
	(WOLFROMM (R.)
	(JOSEPH (R.)
	(LAFOURCADE (J.)
	(LEPERCQ (G.)
Pédiatrie-Puériculture	(MANDE (R.)
	(MOZZICONACCI (P.)
	(POLONOVSKI (C.)
	(ROSSIER (A.)
	(VIALATTE (J.)

MM.

Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) { LECHAT (P.) { BARRES (G.) { DEJOURS (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) { GIRARD m. conf. { HUGELIN (A.) { SCHERRER (J.) { CHANTEUR (J.) { GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. { MILHAUD (G.) { PELLERIN (P.) { ROUCAYROL (J. Cl) { TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) { MEYER (A.) { RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.) { DENIKER (P.) { DUCHE (D.)
Psychiatrie infantile	{ FLAVIGNY (H.) { LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.) { CERNEA (P.)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. { GRELLET (M.)
Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) { LAMOTTE (M.) { MARCHE (J.) { AUVERT (J.)
Urologie	{ MOULONGUET (A.) { QUENU (L.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P.) (AMELINE (A.)), pr. s. ch. (VERNE (J.M.))
Clinique médicale	(PERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (S.))
Clinique obstétricale	(GRASSET (J.) (MAYER (M.))
Clinique ophtalmologique	(DESVIGNES (P.) (OFFRET (G.))
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV- PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
V. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	(BOLTANSKI (E.) (LAUNAY (C.))
Secrétaire générale de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	(
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HANN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	(Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) (Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.) QUIEVREUX (E.))

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la Mémoire

De mon Père, le Docteur BOUQUIER

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Assistant à l'Hôpital Maritime
de Berck

De ma Mère

De ma Soeur

De ma Nièce

De mon Beau-Père

A MA GRAND MERE

A MON ONCLE ET MA TANTE

A MON FRERE

A Mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Marcel LELONG

Professeur de Clinique de Pédiatrie et
de Puériculture.
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent de Paul
Membre de l'Académie de Médecine.
Commandeur de la Légion d'honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En témoignage de mon très respectueux attache-
ment.

A Mon Maître

Monsieur le Docteur Daniel ALAGILLE

Médecin des Hôpitaux de Paris

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse.

En témoignage de mon admiration pour l'enthousiasme, la clarté et la richesse de son enseignement. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance pour l'aide amicale qu'il a toujours bien voulu me porter.

A Monsieur le Professeur SORREL

Professeur Honoraire à la Faculté de
Médecine de Strasbourg.
Chirurgien Honoraire des Hôpitaux de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

En remerciements des précieux conseils qu'il a
su me donner et de l'intérêt affectueux qu'il a
bien voulu me porter.

A Mon Maître Monsieur le Professeur agrégé JOSEPH

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades

En témoignage de ma profonde et respectueuse
reconnaissance pour la haute valeur de son
enseignement.

A Monsieur le Docteur CH. R. MARTIN

Chirurgien de l'Hôpital d'Angers

Qui fut mon premier Maître. Qu'il trouve ici
l'expression de toute ma reconnaissance pour
l'enseignement, l'aide, la bienveillance qu'il
m'a accordés, pour l'enthousiasme qu'il a su
me communiquer.

A Monsieur le Médecin Commandant NOUALS

Ancien Médecin Chef du C.E.A.M.

Qui a su nous initier à cette médecine praticienne
qu'il pratiquait avec un si grand art, en remercie-
ments de ces deux années passées près de lui.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Externat :

Monsieur le Docteur A. RICHARD
Monsieur le Docteur A. MEYER
Monsieur le Professeur R. MOREAU
Monsieur le Docteur H. JANET
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur MOUQUIN

Internat :

Monsieur le Professeur agrégé A. DOMART
Monsieur le Docteur J. GERBEAUX
Monsieur le Professeur agrégé P. MOZZICONACCI
Monsieur le Docteur R. MALLET
Monsieur le Professeur agrégé J. VIALATTE
Monsieur le Professeur agrégé R. JOSEPH
Monsieur le Docteur CANLORBE
Monsieur le Professeur LELONG

Qu'ils soient assurés de ma très vive reconnaissance
pour leur enseignement.

A MES AUTRES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Monsieur le Docteur ATTAL

Monsieur le Docteur NENNA

Médecins des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Docteur Maurice LEVY

Monsieur le Docteur Sam LEVY

Chefs de Consultation à l'Hôpital Rotschild

Mademoiselle le Docteur BONNENFANT

Médecin-Assistante à l'Hôpital Hérold.

Monsieur le Docteur LEPRAT

Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur SATGE

Monsieur le Docteur JOB

Monsieur le Docteur RIBIERRE

Médecins-Assistants des Hôpitaux de Paris

En remerciements de l'enseignement et des
conseils qu'ils m'ont prodigués.

I N T R O D U C T I O N

Les ictères du nouveau-né ont depuis toujours posé de nombreux problèmes, tant par la diversité de leur étiologie que par la variabilité de leur mécanisme.

Etiologie, Mécanisme, deux étapes sur lesquelles les descriptions cliniques, les recherches biologiques, une meilleure connaissance du métabolisme de la bilirubine apportent des précisions nouvelles, encore que souvent incomplètes ou provisoires.

C'est en 1900 que GILBERT, CASTAIGNE et LEREBoullet ont entrepris l'étude des ictères constitutionnels ou familiaux en décrivant trois types fondamentaux de cholémie ; la cholémie physiologique du sujet normal, la cholémie simple familiale, l'ictère chronique simple.

Cette analyse clinique a été peu à peu profondément remaniée et de nouvelles classifications étaient proposées à mesure que le métabolisme de la bilirubine était mieux connu.

La Bilirubine se constitue par dégradation de l'hémoglobine au niveau du système réticulo-endothélial. Cette hémoglobine ne serait pas la seule source de bilirubine, car il a été prouvé que les cellules médullaires, la myoglobine, les cytochromes seraient susceptibles de donner également des pigments biliaires.

Quoiqu'il en soit, si le mode de catabolisme de l'hémoglobine est encore discuté, on sait aujourd'hui qu'il aboutit à la formation d'une bilirubine pure, peu soluble, véhiculée dans le sang sous forme d'une liaison bilirubine-albumine plasmatique et correspondant grossièrement à la classique bilirubine indi-

recte de la réaction de VAN DEN BERGH (H. BENNOLD, O. PEDERSEN et J. WALDENSTROEM, MARTIN N.H., G. KLATSKIN et L. BUNGARDS).

Cette bilirubine arrive au contact de la cellule hépatique où elle va subir une glycuco-conjugaison, transformation chimique fondamentale qui seule rendra possible son excrétion dans les voies biliaires (B.H. BILLING).

Cette glycuco-conjugaison se produit en présence d'acide uridine diphosphate glycuronide (UDPGA) donneur spécifique d'acide glycuronique, grâce à un système enzymatique contenu dans les mitochondries des hépatocytes, appelé glycuronyle-transférase (G.J. DUTTON et I.D.E. STOREY).

L'U.D.P.G.A. serait formé à partir de l'uridine diphosphate glucose en présence d'une deshydrogénase (J.L. STROMINGER et Coll.)

La glycuco-conjugaison aboutit à la formation de deux pigments hydrosolubles :

- le pigment I ou monoglycuronide ;
- le pigment II ou diglycuronide

qui seuls passent dans la bile (B.M. BILLING, E. TALEFANT).

Plusieurs problèmes se posent :

1- La biosynthèse des glycuronides de la bilirubine peut-elle se faire ailleurs que dans le foie ?

Il semble que l'on puisse répondre par l'affirmative, tout au moins pour la formation des dérivés monoglycuronides, et au niveau du rein comme le confirment les expériences in vitro (G.M. GRODSKY et J.V. CARBONE). Par contre, la transformation des dérivés monoglycuronides en dérivés diglycuronides semble uniquement hépatique (ZUELZER et Coll.)

2- La glycuco-conjugaison est-elle indispensable à l'élimination de la Bilirubine ? Elle est primordiale sinon unique et rien ne permet actuellement d'envisager un autre mécanisme.

Les expériences tendant à rendre hydrosoluble la bilirubine par estérification avec la taurine (M. JIRSA et Coll.) ou par transformation en sulfate semblent peu convaincantes (C.J. WATSON, K.J. ISSELBACHER et E.A. Mc CARTHY).

3- La glycuco-conjugaison exige-t-elle l'intervention de l'U.D.P.G.A., donneur spécifique d'acide glycuronique ? Autrement dit, le système enzymatique est-il indispensable dans la formation des glycuronides ? L'acide glycuronique administré directement ne permettait-il pas de réduire une hyperbilirubinémie. Les expériences réalisées jusqu'alors sont discordantes, il semble que l'abaissement du taux de bilirubine soit surtout expliqué par une augmentation de la diffusibilité de cette substance (ARIAS et coll., J.F. DOUGLAS et coll., S. DANOFF et coll., L. JOHNSON et coll.)

La glycuco-conjugaison représente actuellement la seule voie physiologique d'élimination de la bilirubine.

Reste à citer toutefois la photo-sensibilité de la bilirubine libre ou conjuguée et rendant possible l'excrétion par les urines de dérivés oxydés de la bilirubine libre (GREMER et Coll.)

Ainsi une meilleure connaissance du métabolisme de la bilirubine avec ces trois étapes : formation de bilirubine par hémolyse, glycuco-conjugaison hépatique, excrétion dans les voies biliaires, permet actuellement de classer les ictères constitutionnels.

Les ictères par hyperhémolyse liée à une incompatibilité sanguine ou à une fragilité globulaire anormale, correspondent au premier stade du métabolisme, stade pré-hépatique.

Les ictères par défaut d'excrétion de la bilirubine glycuco-conjugagée que réalisent les anomalies anatomiques des voies biliaires intra ou extra-hépatiques, représentent le 3ème stade.

Entre les deux, c'est le stade hépato-cellulaire qui correspond aux anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine, encore que dans ce chapitre, il faille distinguer :

- les ictères constitutionnels à hyperbilirubinémie à prédominance directe, type DUBIN- JOHNSON ou ROTOR qui semblent correspondre à un trouble de l'excrétion du pigment formé ;
- des anomalies proprement dites de la glycuco-conjugaison caractérisées par une élévation de la bilirubine libre non glycuco-conjuguée.

Ce groupe comporte deux affections :

- l'une fréquente : la cholémie familiale ou maladie de GILBERT ;
- l'autre exceptionnelle : la maladie de CRIGLER-NAJJAR.

. La maladie de GILBERT est une maladie héréditaire, se transmettant sur le mode dominant. L'ictère y apparaît tardivement au cours des premières années de la vie, ou même à l'âge adulte. Il est toujours d'intensité modérée, évoluant par poussées. Les urines sont claires, les selles normalement colorées. Il n'existe jamais de signe neurologique. Quant aux nombreux symptômes décrits, en particulier digestifs, ils sont fort inconsistants voire absents, s'intégrant plus dans le cadre des causes déclenchantes des poussées que dans le cadre de la maladie elle-même.

L'évolution est prolongée ; l'ictère a parfois tendance à disparaître peu à peu vers l'âge de 50 ans ; mais le plus souvent il dure toute la vie, évoluant sans jamais se compliquer. Cet ictère avait fait soulever de multiples hypothèses étio-pathogéniques.

Aujourd'hui, ARIAS et LONDON en ont donné l'explication bio-chimique : ces auteurs en mettant en présence de l'acide uridine diphospho-glycuronique et un fragment de foie provenant de

deux sujets atteints de la maladie de GILBERT, ont pu démontrer le défaut de la glycuco-conjugaison, de la bilirubine dans ce type d'ictère. C'est là une démonstration directe de l'insuffisance enzymatique.

. La maladie de CRIGLER-NAJJAR est une affection héréditaire, se transmettant sur le mode récessif. L'ictère apparaît très précocement dès les premiers jours de la vie, d'intensité extrême. Les signes neurologiques d'atteinte nucléaire sont constants. L'hyperbilirubinémie libre est considérable. L'évolution gravissime, le plus souvent rapidement mortelle.

SCHMID et ses Collaborateurs, ont montré qu'il existait un trouble de la glycuco-conjugaison de substances dont c'est le processus habituel d'élimination, c'est à dire le menthol et l'acide acétylsalicylique. Ce fait a été confirmé par CHILDS, SIDBURY & MIGEON. Ils donnent une démonstration indirecte de cette insuffisance enzymatique. La preuve directe de ce déficit n'a pu encore être apportée du fait des difficultés techniques car d'après ARIAS, le dosage de la glycuronyl transférase doit être fait moins de 96 heures après le prélèvement.

Cette maladie rarissime a pu être bien étudiée car elle possède son homologue dans le règne animal : GUNN a étudié une souche de rats blancs atteints d'ictère chronique familial à bilirubinémie non conjuguée, isolée, se compliquant parfois de troubles neurologiques dont le type clinique et histologique est comparable à celui de l'ictère nucléaire. Le foie de ces animaux ne contient pas de glycuronyl transférase (JONSON, SARMENTO et DAY).

On ne peut parler de déficit enzymatique de la glycuco-conjugaison hépatique, sans rappeler l'ictère simple du nouveau-né où l'hyperbilirubinémie indirecte passagère traduit l'immaturité hépatique transitoire mais qui, surtout chez le prématuré, peut atteindre des taux suffisamment importants pour justifier une exsanguino-transfusion.

Enfin on ne peut également parler d'hyperbilirubinémie libre sans évoquer la neuro-toxicité de ce pigment et de ce pigment seul, et son affinité pour les noyaux gros centraux.

La corrélation entre le taux de bilirubinémie non conjuguée et l'incidence de l'atteinte nucléaire fut mise en évidence par de nombreux auteurs. W.J. WATERS et ses collaborateurs ont proposé pour la première fois le terme d'encéphalopathie de la bilirubine pour mettre l'accent sur le rôle fondamental de cette bilirubinémie libre dans la genèse des troubles nerveux. Le taux sanguin de 180 mg pour mille de bilirubine libre représente le taux d'alarme, quelle que soit l'origine de cette bilirubine non conjuguée. Par ailleurs, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les lésions cérébrales ne se produisent jamais avant la naissance, ni après le 15ème jour de la vie (N. NEIMAN et M. PIERSON). Passé cette date, il existerait une véritable barrière hémocérébrale s'opposant à la diffusion cérébrale du pigment. Le rôle actif de cette barrière a été récemment prouvé par les expériences de ERNSTER, MERLIN et ZETTERSTROM, chez le rat. Ces auteurs ont montré que le pigment injecté dans les veines du rat ne passe pas dans le cerveau mais que l'adjonction de p chloro-mercuro-benzoate, substance inhibitrice, est suivie d'une imprégnation pigmentaire des noyaux gris centraux.

Cette barrière hémocérébrale est très fragile chez le nouveau-né et tout particulièrement chez le prématuré. Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de la fragiliser encore: l'anoxie, l'infection, certaines substances médicamenteuses.

Ainsi maladie de GILBERT, maladie de CRIGLER-NAJJAR caractérisées biologiquement l'une et l'autre par la présence d'une hyperbilirubinémie, libre, représentent deux expressions cliniques totalement différentes d'une même anomalie enzymatique.

On a depuis beaucoup discuté pour savoir si la maladie de GILBERT était l'expression mineure d'une même tare génétique

que la maladie de CRIGLER-NAJJAR qui correspondrait à l'expression majeure.

Rien ne permet de l'affirmer, car il n'a jamais été décrit d'hyperbilirubinémie libre chez les parents d'enfants présentant une maladie de CRIGLER NAJJAR.

A l'inverse, dans les grandes familles de cholémie familiale type GILBERT, il n'a jamais été signalé d'ictère néonatal chronique avec troubles neurologiques.

C'est le but de cette étude de rapporter le cas d'enfant porteur d'une maladie de CRIGLER NAJJAR, dont le père présente une hyperbilirubinémie indirecte. A propos de cette observation nous rappellerons les principales publications sur cette maladie, et nous nous efforcerons d'en schématiser les symptômes.

	MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR	MALADIE DE GILBERT
Hérédité Ictère Urines Selles Signes nucléaires Hémolyse Bilirubinémie Stercobilinogène fécal Fonctions hépatiques B.S.P. Epreuves de glycu- conjugaison (menthol- salicylates - chloral chloramphénicol - p-amino-acétyl-phénol- cortisone) Enzymes manquants	Récessive Précoce (1er moisFr) Intensité +++ Claires Colorées Constants Précoces (parfois tardifs) 0 Indirecte Normal ou diminué Normales Normale Toutes pathologiques Transférase glycuronique spécifique de la bilirubine autres trabsférases glycuroniques.	Dominante Tardif (lères années) modéré Claires Colorées Absents 0 Indirecte Normal ou abaissé Normales Normale Normales pour menthol (Foulk et Butt - 1959) p-amino-acétyl-phénol (R.SCHMID) cortisone chloral chloramphénicol { obs.personnelle Transférase glycuronique spécifique de la bilirubine

TABLEAU I

HISTORIQUE

- En 1952, CRIGLER et NAJJAR rapportent les observations de 7 enfants atteints "d'ictère congénital familial non hémolytique. Ces enfants appartenaient à trois familles, issues d'un même couple ; et l'interrogatoire a permis de retrouver 8 autres enfants qui auraient possédé des troubles dans cette même famille, d'une même localité où les mariages consanguins furent nombreux.

Ces sept enfants ont présenté un ictère chronique débutant au cours des 3 premiers mois de la vie. La bilirubine libre non conjuguée atteignait des taux de 100 à 400 mg o/oo. Six enfants sont morts avant l'âge de 18 mois. Ils présentèrent des signes d'I.N. Un seul survécut sans trouble neurologique.

- En 1956, CHILDS et NAJJAR confirment que cet enfant âgé maintenant de 8 ans, présente toujours un ictère chronique à bilirubine indirecte dont le taux assez constant, est autour de 200 mg o/oo. Il n'a aucun trouble neurologique et son intelligence est normale. Ces auteurs rapportent dans cette même famille le cas d'une enfant âgée de 2 ans, 2 fois cousine germaine du précédent ; elle présente un ictère chronique dont le taux de bilirubine est à 250 mg o/oo sans aucun trouble neurologique.

- ROSENTHAL et ses collaborateurs rapportent l'observation d'un enfant de 3 ans qui a présenté un ictère chronique apparu à l'âge de 2 jours, et dont le taux de bilirubine libre est à 250-300 mg environ. Faits particuliers, les troubles neurologiques ne sont apparus qu'à l'âge de 3 ans d'une part, et d'autre part si la consanguinité ne peut être retrouvée, le frère de la mère et la soeur du père se sont mariés et ont eu un enfant décédé à l'âge de 4 semaines d'un ictère avec troubles neurolo-

giques. Il n'y a pas d'autres antécédents ictériques dans la famille et le taux de bilirubine libre chez ces 4 parents est normal.

- En 1957, CHAPTAL et ses collaborateurs rapportent l'observation d'un enfant hospitalisé à l'âge de 15 jours pour un ictère intense, sans incompatibilité sanguine, mais dont le taux de bilirubine n'a pas été déterminé. L'enfant meurt 20 jours plus tard après avoir présenté des troubles neurologiques. C'est le 6ème enfant d'une famille dont 3 autres sont décédés dans des conditions analogues à l'âge de 15, 17 et 30 jours. Les parents ne sont pas consanguins.

- En 1959, CHILDS, SIDBURY et MIGEON trouvent des troubles de la glycuco-conjugaison chez 2 malades présentant un ictère familial non hémolytique, et chez 19 membres de cette famille en étudiant l'élimination du cortisol marqué, de tétrahydrocortisone, de trichlorethanol et de salicylate. Ils concluent que le gène responsable de la maladie est récessif à l'égard de l'ictère mais présente une dominance incomplète à l'égard de la glycuco-conjugaison des substances tests.

JERVIS a publié l'observation d'un homme décédé à 44 ans, qui présentait un ictère chronique avec un taux de bilirubinémie libre entre 160 et 220 mg o/oo et des troubles neurologiques qui avaient débuté dès les premiers jours de la vie.

- En 1960, MURANO rapporte un autre cas d'ictère familial, non hémolytique avec une bilirubine libre de 180 mg. Un ictère nucléaire est apparu peu de temps avant la mort. Fait particulier, la mère de cet enfant présentait une Bilirubine indirecte de 20 mg o/oo.

WHITINGTON publie le cas d'un enfant noir qui présente un ictère chronique depuis l'âge de 14 jours, avec des troubles neurologiques apparus à l'âge de 1 mois. La bilirubinémie libre

était de 200 mg. Il n'y avait pas de consanguinité chez les parents, pas d'ictère dans les antécédents familiaux.

PANIZON décrit 4 cas d'ictère avec I.N. type CRIGLER-NAJJAR appartenant à 2 familles d'un village de la Sardaigne. Dans ces 4 cas, la mort est survenue avant la 2ème année de la vie. Les parents de chacun des 2 groupes sont consanguins et présentent une diminution de la capacité d'élimination du p. aminophénol.

- En 1961, RUBIN, dans sa thèse, rapporte le cas d'un ictère apparu au 4ème jour de la vie, dont le taux de bilirubine libre est à 250 mg sans incompatibilité sanguine. Les signes d'I.N sont retrouvés au 19ème jour. Il n'y a pas de consanguinité chez les parents, pas de notion d'ictère dans la famille. Les études de la glycuro-conjugaison de l'hydrocortisone, du salicylate, montrent une franche diminution. Mais fait particulier, la bilirubinémie indirecte de cette enfant va baisser pour atteindre 35 mg o/oo à 6 mois. Et les parents confirment que le subictère permanent subit des poussées et des régressions, celles-ci étant favorisées par l'exposition au soleil.

A 2 ans, l'enfant était en vie avec un retard psycho-moteur considérable.

Enfin SUGAR rapporte l'observation d'un enfant pesant 3,250 à la naissance, qui a présenté au 3ème jour de la vie un ictère dont le taux de bilirubine libre était de 240 mg o/oo. Trois exsanguino-transfusions ont été pratiquées et après la 3ème exsanguino-transfusion faite à la 5ème semaine, le taux de bilirubine se maintient entre 180 et 240 mg o/oo. Elle ne présentait aucun signe neurologique anormal. En février 1960, cette enfant âgée de 3 ans 1/2, était tout à fait normale.

Fait particulier le père de cette enfant, suivi pendant 10 ans, présentait un ictère à bilirubine indirecte dont le taux

variait de 140 à 300 mg o/oo. Tous les examens complémentaires étaient normaux ainsi que 2 ponctions hépatiques.

Et surtout la grand mère paternelle de cette enfant, c'est à dire la mère du père avait eu trois autres enfants dont l'un était mort à 5 semaines, ictérique et convulsivant. L'examen clinique de cette grand mère était négatif. Il n'a pas été pratiqué chez elle, ni chez la mère de l'enfant d'études de la glyco-conjugaison hépatique.

Ainsi à la lueur de ces cas publiés, 3 faits semblent indiscutables :

1- L'existence de formes cliniques sans troubles neurologiques.

Un des cas de CRIGLER NAJJAR confirmé par CHILDS et NAJJAR en 1956, qui décrivent un 2ème cas sans trouble neurologique dans cette même famille.

Les deux cas décrits par SUGAR - encore que ces troubles neurologiques puissent apparaître avec un certain retard.

2- L'existence de troubles de la glyco-conjugaison de substances tests chez le ou les ascendants ou chez certains membres de la même famille, comme dans les observations de : CHILDS, SIDBURY et MIGEON ; PANISON, notre observation.

3- Enfin, l'existence d'une hyperbilirubinémie indirecte retrouvée chez les ascendants, comme le montrent les observations de :

- MURANO : mère, 20 mg de bilirubine ind. o/oo
- SUGAR : Père 140-300 mg " " o/oo
- notre observation : père 16 à 20 mg o/oo,

posant le problème des frontières entre :

- les formes dégradées mineures de CRIGLER-NAJJAR
- la cholémie familiale de GILBERT.

OBSERVATION

L'enfant Fabienne L... née le 8 Octobre 1960, au terme d'une grossesse normale et au cours d'un accouchement normal avec cri immédiat, pèse 3 kg 800 à la naissance. Au 4ème jour, apparaît un ictère. Malgré la date tardive de son apparition, l'absence d'hépto-splénomégalie et l'absence d'anémie (5.440.000 globules rouges), le premier souci est de vérifier qu'il ne s'agit point d'une incompatibilité foeto-maternelle : l'enfant est comme sa mère, du groupe A, rhésus négatif. L'ictère fonce progressivement pour atteindre en quelques jours son intensité maximum et surtout, il se prolonge. Mais, en dépit de cet ictère, le développement pondéro-statural est normal. Il n'existe pas de troubles digestifs. Le développement psycho-moteur est normal et l'enfant sourit à l'âge de 3 semaines.

C'est de façon très brutale, à 1 mois et 3 jours, qu'apparaît une aggravation manifestée essentiellement par l'apparition d'une crise convulsive. Elle est de type tonique, avec rejet de la tête en arrière. A partir de ce moment, une régression psychique est notée par l'entourage. En outre, les crises convulsives toniques se répètent au nombre de 4 ou 5 par jour. A l'âge de 2 mois, devant la persistance de l'ictère, un premier dosage de bilirubine est effectué en province : 340 mg par litre. Cependant, il n'existe dans les urines ni sels, ni pigments biliaires.

Devant la prolongation de l'ictère et la répétition des crises convulsives, l'enfant est adressé à la Clinique de Pédiatrie et Puériculture de l'hôpital Saint-Vincent de Paul, le 3 Janvier 1961, à l'âge de 3 mois. Le diagnostic d'ictère congénital, non hémolytique avec ictère nucléaire de CRIGLER et NAJJAR, est facilement posé sur les éléments suivants :

1- Les antécédents familiaux : Fabienne est la sixième enfant de la fratrie ; le premier, le deuxième et le quatrième enfants sont bien portants et n'ont aucune histoire pathologique particulière. Par contre, le troisième et le cinquième enfants de la famille sont morts porteurs d'un ictère, l'un à 21 jours, l'autre à 18 mois.

Le 3ème enfant de la fratrie est, en effet, né en Aout 1954 au terme d'une grossesse normale. L'accouchement a été normal ; le cri immédiat ; le poids de naissance étant de 4 kg. C'est au 4ème jour qu'apparaît un ictère s'intensifiant progressivement

et rapidement ; les selles étant de coloration normale, de même que les urines. Cet ictère ne s'accompagne d'aucun retentissement sur l'état général, la croissance pondérale est normale, l'état psycho-moteur et neurologique normal. Brutalement, au 19ème jour, l'ictère étant alors très intense, l'enfant refuse de boire, l'abdomen augmente de volume, l'état général s'aggrave de façon très rapide et l'enfant est hospitalisée à LORIENT où elle meurt deux jours plus tard sans diagnostic étiologique précis et n'ayant reçu qu'un traitement symptomatique.

Le 5ème enfant, né en Août 1957, également au terme d'une grossesse normale, avec un accouchement normal et cri immédiat, a un poids de naissance de 4 kg. Ici encore, c'est au 4ème jour qu'apparaît l'ictère. Devant sa persistance au 11ème jour et en raison de la mort de l'enfant précédent, celui-ci est hospitalisé à LORIENT où l'on note la présence d'un ictère très intense et le comportement général, digestif et neurologique est considéré comme normal jusqu'à l'âge de 6 semaines. C'est à cette date seulement que survient une aggravation brutale : hyperpyrexie à 41° ; aggravation de l'état général et du comportement psycho-moteur ; l'enfant souriant à 6 semaines ne sourit plus ; ne tient pas assis à 9 mois et semble aveugle. Pendant le cours de cette hospitalisation, une intervention exploratrice des voies biliaires est faite avec biopsie hépatique : la présence de voies biliaires extra-hépatiques normales et d'une histologie hépatique normale ne permettant alors pas de conclure sur la cause de cet ictère chronique. A 9 mois, l'enfant est rendu à sa famille, toujours ictérique, avec une régression psychomotrice profonde. Cette situation lamentable se prolonge jusqu'à 18 mois, âge auquel meurt l'enfant.

2- Des éléments cliniques du syndrome ictérique : à 3 mois, l'enfant pèse 5 kg 500, soit 1 kg 700 de plus que le poids de naissance. La taille est de 60 cms. Il existe un ictère intense, généralisé aux téguments et aux muqueuses, remarquable par sa teinte flamboyante, réalisant d'emblée une coloration jaune, franchement différente des ictères chroniques par rétention de cet âge. En outre, les selles sont normalement colorées et les urines sont de coloration normale, fait singulier qui mérite d'être souligné chez un sujet présentant un ictère chronique d'une telle intensité. Le foie est normal ; la rate n'est pas perçue. Il n'existe aucun élément hémorragique. Pas de circulation veineuse abdominale anormale, ni ascite, ni oedème. D'autre part, il n'y a aucun trouble fonctionnel digestif, l'appétit est bon, l'enfant ne vomit pas, ne présente pas de diarrhée.

3- L'atteinte neurologique : comme l'ictère, elle est au premier plan de la symptomatologie clinique. L'enfant présente de gros troubles de la conscience ; il n'y a aucune réactivité à l'entourage, mais la succion et la déglutition sont satisfaisantes ; le réflexe cornéen est normal. Spontanément, l'enfant est couché sur le côté et n'a aucun mouvement des membres inférieurs. Il existe en outre des mouvements involontaires aux membres supérieurs : ils sont rapides, mouvements en flexion, d'adduction, d'élévation des membres supérieurs avec extension de la nuque. Ils sont subintrants sous la forme d'une succession de clonies lentes avec des intervalles plus brefs de résolution musculaire. Les paupières participent à ces mouvements par de petits clignements discrets. Le tonus segmentaire des membres inférieurs est très augmenté ; il existe un clonus du pied inépuisable à gauche et de façon paradoxale, une hypoextensibilité du quadriceps. Aux membres supérieurs, il existe une légère hypo-extensibilité du triceps, le ballant des mains est normal ou légèrement exagéré, les réflexes tendineux sont tous vifs. Le cutané plantaire est indifférent. Il existe, en outre, une hypotonie axiale avec chute de la tête en arrière, hypotonie du rachis. Aucun réflexe primaire n'est retrouvé.

C'est donc le tableau d'une grande encéphalopathie avec signes nucléaires et convulsions.

L'électroencéphalogramme met en évidence des amples ondes lentes de rythme delta, polymorphes et diffuses.

Au total : ictère chronique d'une teinte flamboyante, très particulière, sans hépatosplénomégalie, avec coloration normale des selles et des urines. Ces caractères, associés à l'histoire familiale et à une encéphalopathie régressive, convulsivante et atteinte nucléaire d'apparition retardée, permettent d'emblée d'évoquer le diagnostic de maladie de CRIGLER et NAJJAR.

4- Les examens complémentaires ont permis de confirmer très facilement ce diagnostic sur les éléments suivants :

a- Absence d'hyperhémolyse : anémie très modérée (3.680.000 globules rouges) sans hyper-réticulose sanguine (1,6 %) ; érythropoïèse normale sur le myélogramme.

b- Hyperbilirubinémie de type indirect : son taux, précisé par plusieurs examens varie entre 260 et 290 mg par litre ; elle est de type libre, non glycuco-conjuguée, ce qui est établi sur les éléments suivants :

- réaction retardée à l'épreuve d'HIGMANS VAN DEN BERGH ; les deux tiers de la bilirubine totale sont chlorofermo-extractibles ; une diaso-réaction faite sur la bilirubine non extraite par le chloroforme se développe très lentement et donne une réaction indirecte ; une chromatographie d'absorption de la bilirubine extraite par le chloroforme témoigne d'une proportion relativement importante de bilirubine chlorofermo-extractible, non chlorofermo-éluable.

- dans les urines, la recherche de pigments est négative que l'on recourt à la diaso-réaction ou à la réaction de GRINBERG. Il n'existe pas non plus de sels biliaires ;

- enfin, dans les selles, on met en évidence une quantité sensiblement normale de bilirubine : 42,5 mg pour 100g de selles dosage fait par la réaction de JENDRASSIK sur l'extrait obtenu par la soude déci-normale.

En outre, 28 mg de stercobiline pour 100 g de selles.

Dans le liquide céphalo-rachidien, il n'existe que 1 à 2mg pour 1000 de bilirubine.

Le caractère non hydrosoluble de la bilirubine mise en évidence par son absence de passage dans les urines et dans le liquide céphalo-rachidien, confirme donc bien qu'il s'agit d'une bilirubine non glycuco-conjuguée.

c- Tests hépato-cellulaires normaux : proaccélérine, proconvertine, prothrombine comparables aux témoins : sérine 37,75 g o/oo, globuline 24 g 50 o/oo ; rapport sérine/globuline = 1,54 ; cholestérol total 1,85 avec rapport d'estérification à 0,43 ; tests inflammatoires (thymol, Kunkel, Wunderly) négatifs, électrophorèse ne montrant pas de modification des gamma globulines.

Biopsie de foie : flots de tissu conjonctif dense, dépourvu d'éléments inflammatoires et appartenant à des espaces portes ; d'autre part, îlots de parenchyme hépatique où les hépatocytes sont de taille régulière, pourvus d'un noyau bien structuré, d'un cytoplasme clair où l'on ne voit pratiquement pas de surcharge pigmentaire ; les cellules réticulaires de Kupffer sont normales.

d- Fait essentiel et unique dans la pathologie des ictères chroniques, l'excrétion de la brome-sulfone-phthaléine est normale : 5 % seulement de rétention à la 45ème minute. Ce fait apparemment paradoxal, s'explique par la possibilité qu'a la B.S.P. d'être excrétée par la bile sans avoir été, au préalable, glycucoconjuguée.

Les caractères cliniques, anamnétiques et biologiques sont superposables à ceux des observations initiales de CRIGLER et NAJJAR et à ceux des observations publiées dans la littérature depuis cette date.

Quelques points particuliers de notre étude méritent d'être soulignés :

1- Essai d'une exsanguino-transfusion : une exsanguino-transfusion de 2 litres (enfant de 5 kg) fait chuter la bilirubine de 264 mg à 92 mg/l. ; en 8 heures, ce chiffre est repassé à 150 mg ; et en 48 heures, à 230 mg o/oo.

2- Etude de la glycuco-conjugaison d'autres substances que la bilirubine : l'élimination du chloral est étudiée dans les fractions urinaires de 12 heures pendant les 48 heures suivant l'ingestion de 2 g de chloral per os.

Cette étude faite comparativement chez un témoin, du même âge et du même poids, met en évidence une élimination très insuffisante et retardée d'acide glycuronique dans les urines (pic de 10 mg 80, 48 heures après l'ingestion, alors que ce pic est de 26 mg 40, 36 heures après l'ingestion chez un témoin).

Tandis que les dérivés trichlorés, non glycuco-conjugués sont éliminés de façon beaucoup plus importante (19 mg pour 12 heures) que chez le témoin (6 mg 72). L'élimination des dérivés libres et glycucoconjugués de la cortisone a été étudiée de même, comparativement à un sujet témoin, après injection parentérale de 100 mg d'hydrocortisone. Les chiffres témoignent d'une élimination à peu près nulle de dérivés glycucoconjugués.

Enfin, l'étude de l'élimination urinaire, d'une dose unique de chloramphénicol, témoigne également d'une élimination presque pure de composés non glycucoconjugués du chloramphénicol, alors que le sujet témoin élimine les 4/5 du chloramphénicol sous forme glycuco-conjuguée.

Ces examens mettent donc bien en évidence que le trouble de la glycuco-conjugaison ne concerne pas seulement la bilirubine, mais l'ensemble des substances devant subir une glycuco-conjugaison hépatique. Ces données sont comparables à celles de CHILDS, SIDBURY et MIGEON qui, comme nous-mêmes, avaient mis en évidence la diminution partielle de la conjugaison des stéroïdes avec l'acide glycuronique et la diminution de l'élimination glycuco-conjuguée du chloral.

En outre, ces auteurs avaient étudié la glycuco-conjugaison du salicylate, test que nous avons remplacé par l'étude de la glycuco-conjugaison du chloramphénicol et dont les résultats sont comparables chez ces auteurs et chez notre malade.

3- Etude des parents : la mère âgée de 30 ans est bien portante, ne présente pas d'ictère clinique, ni d'hyperbilirubinémie (bilirubine inférieure à 5 mg). Au contraire, le père de l'enfant présente un subictère des conjonctives et un taux de bilirubine indirecte confirmé à plusieurs examens à des taux entre 16 et 20 mg/litre. Les tests hépato-cellulaires et inflammatoires sont négatifs chez le père et chez la mère. L'excrétion de la brome-sulfone-phtaléine est normale chez les deux parents. Il n'existe aucun signe hématologique d'hyperhémolyse chez eux. Par contre, l'élimination du chloral est normale chez le père et modérément, mais indiscutablement, pathologique chez la mère. Ceci permet donc de mettre en évidence chez la mère, un trouble latent et modéré de la glycuco-conjugaison pour les autres substances que la bilirubine, alors que le père présente des signes de cholémie de GILBERT, c'est à dire une hyperbilirubinémie de type indirect avec glycuco-conjugaison hépatique normale pour les autres substances que la bilirubine. Si on rappelle que, génétiquement, la maladie de GILBERT et la maladie de CRIGLER NAJJAR sont opposables, la première étant transmise sur le mode dominant et la seconde sur un mode récessif et si l'on souligne la fréquence avec laquelle des troubles mineurs de la glycuco-conjugaison ont pu être mis en évidence chez les ascendants ou les collatéraux d'enfants présentant une maladie de CRIGLER et NAJJAR, on peut considérer que dans notre cas, l'expression de la maladie de CRIGLER et NAJJAR, dans la fratrie, est liée à la rencontre d'une tare dominante de maladie de GILBERT chez le père et d'une tare récessive de maladie de CRIGLER et NAJJAR chez une mère hétérozygote. L'extrême rareté de la distribution statistique de la tare récessive de la maladie de CRIGLER et NAJJAR rend compte du caractère exceptionnel de ce syndrome en clinique. Par contre, tous les auteurs insistent sur la relative fréquence de la tare dominante de la cholémie de GILBERT. Il est vraisemblable que de l'union d'un porteur de la tare de maladie de GILBERT et d'un porteur hétérozygote de la tare de maladie de CRIGLER et NAJJAR peut aboutir, comme dans notre observation, à l'apparition de plusieurs cas de CRIGLER et NAJJAR dans la fratrie.

ETUDE DE LA GLYCURO-CONJUGAISON HEPATIQUE DE DIFFERENTES
SUBSTANCES MEDICAMENTEUSES AU COURS DE LA MALADIE DE GILBERT, DE
CRIGLER-NAJJAR ET CHEZ LES PORTEURS HETEROZYGOTES DE CETTE
DERNIERE AFFECTION.

Elle a été faite chez notre malade, chez ses parents et chez un sujet porteur d'une maladie de GILBERT indiscutable, étranger à la famille. Ce sont les résultats de ces études comparatives que nous voudrions exposer et discuter ici.

Technique

Chez chacun des quatre malades étudiés, nous avons cherché à définir quelle était la proportion dans laquelle le chloral, le chloramphénicol étaient éliminés sous une forme glycuro-conjuguée dans les urines, ces 2 substances devant subir la glycuro-conjugaison hépatique, leur forme d'élimination urinaire normale étant celle d'un composé glycuro-conjugué.

Chez l'enfant présentant une maladie de CRIGLER NAJJAR l'élimination du chloral a été étudiée dans des fractions urinaires de 12 heures, pendant les 48 heures suivant l'ingestion de 1 g de chloral per os. Cette étude a été faite comparative-ment chez un témoin du même âge et du même poids. La dose de chloral a été (de 2 g) chez les parents du CRIGLER NAJJAR, chez l'adulte présentant une maladie de GILBERT et chez deux témoins.

Enfin, on a étudié l'élimination urinaire d'une dose unique de chloramphénicol (Og25 chez le CRIGLER NAJJAR et chez son témoin ; 2 g chez les adultes porteurs hétérozygotes de la tare Crigler Najjar, chez la maladie de Gilbert et chez leurs témoins)

L'élimination urinaire a été étudiée avant ingestion de chloramphénicol, 8, 16 et 24 heures après ingestion.

Résultats

1- Glycuro-conjugaison hépatique chez le malade présentant une maladie de CRIGLER NAJJAR.

a- Élimination du chloral : dans chacun des échantillons urinaires des 8, 12, 24, 48 et 60 heures suivant l'ingestion de 1 g de chloral, a pu être déterminée la teneur en "dérivés glycuro-conjugés extractibles à pH 5" et la teneur en dérivés trichlorés libres n'ayant pas subi la glycuro-conjugaison. Ces résultats figurent sur le tableau n°2 ; sur ce tableau, on peut constater une élimination très insuffisante et retardée de dérivés glycuro-conjugés dans les urines du malade : pic de 10 mg 80, 48 heures après l'ingestion, alors que ce pic est de 26 mg 40 chez le témoin 36 heures après l'ingestion. Au contraire, les dérivés trichlorés libres non glycuroconjugés sont éliminés de façon beaucoup plus importante par le malade que par le témoin : chez le malade, l'élimination maximum pour 12 heures est de 19 mg, alors que ce maximum est de 6 mg 72 pour le témoin. Le taux total de dérivés trichlorés éliminés par le malade est de 42 mg 50 pour 15 mg 45 chez le témoin.

Ainsi peut-on dire que le chloral n'est que très partiellement et tardivement glycuro-conjugué chez le malade présentant une affection de CRIGLER NAJJAR lorsque l'on compare ces taux d'élimination à ceux du témoin.

b- Élimination du chloramphénicol : l'essai effectué a consisté à administrer, par voie orale, aux deux enfants (témoin et malade) une dose de 0 g 25 de chloramphénicol et à recueillir les urines de ces deux sujets pendant 24 heures après cette

DATES	VOLUMES URINAIRES		DERIVES GLYCURO-CONJUGUES EXTRACTIBLES A pH 5				DERIVES TRICHLORÉS			
			Concentration (mg/cm3)		Elimination (mg)		Concentration (mg/cm3)		Elimination (mg)	
	T	M	T	M	T	M	T	M	T	M
12 h	56 ml	100 ml	0,110	0,050	6,15	5	0,012	0,034	0,67	3,40
24 h	30 ml	55 ml	0,270	0,160	8,10	8,80	0,060	0,037	1,80	2,10
36 h	80 ml	48 ml	0,330	0,170	<u>26,40</u>	8,15	0,084	0,074	<u>6,72</u>	3,60
48 h	18 ml	90 ml	0,295	0,120	5,30	<u>10,80</u>	0,138	0,210	2,48	<u>19</u>
60 h	16 ml	42 ml	0,200	0,055	3,20	2,30	0,230	0,340	3,78	14
Totaux					49,15	35,05			15,45	42,50

TABLEAU 2

Elimination urinaire du chloral sous forme de dérivés trichlorés libres et de dérivés glycuconjugués au cours de la maladie de CRIGLER N. J. J. R.

administration par échantillons de 8 heures. Les prélèvements ont été effectués sous toluène et conservés au réfrigérateur ; avant les dosages, ils ont été centrifugés et placés sous courant d'air pour éliminer le toluène.

- Dosage bactériologique du chloramphénicol libre :

ce titrage a été effectué par opacimétrie, en utilisant comme germe sensible le *klebsiella pneumoniae* ATCC 10 031, après 3 heures 1/2 d'incubation au bain-marie à 37°, les opacités étant lues au densitomètre automatique UCLAF. Les résultats figurent au tableau n°3 : ils témoignent d'une élimination très importante de chloramphénicol libre chez le malade, par rapport au témoin (255 γ de chloramphénicol par cm³ d'urine contre 66 chez le témoin) à la 8ème heure après l'ingestion.

- Dosage du chloramphénicol glycurono-conjugué : sur les urines recueillies 8 heures après ingestion de chloramphénicol a été effectuée l'hydrolyse du dérivé glycurono-conjugué du chloramphénicol par une Béta glycuronidase titrant 182 unités Fishmannpar mg.

On prépare une solution de cette Béta-glycuronidase à 7,43 mg pour 3 cm³ dans un tampon acétate à pH 5 (soit 450 unités par cm³). On amène les urines à pH 5 par de l'acide acétique et on ajoute une quantité de solution de Béta glycuronidase calculée pour obtenir une concentration d'environ 64 unités/cm³ de cet enzyme. On porte le tout au bain-marie à 38°, on effectue des prélèvements aux temps 0, 120 et 240 minutes. Les échantillons sont placés au bain-marie bouillant pendant 2 à 3 minutes pour inactiver l'enzyme aussitôt après le prélèvement.

Un titrage bactériologique du chloramphénicol est ensuite effectué comme précédemment.

Les résultats de cette étude figurent au Tableau n°4 : on constate donc une augmentation de 40 % environ du taux en chloramphénicol libre après hydrolyse de 4 heures sur les urines du témoin alors qu'aucune augmentation n'est observée sur celles du malade. Ce dernier n'a donc pas effectué la glycurono conjugaison du chloramphénicol.

	Témoin γ cm3	CRIGLER-NAJJAR γ /cm3
Avant ingestion du chloramphénicol	1	4
8 heures après ingestion	66	255
16 " " "	17	81
24 " " "	2	28

TABLEAU 3

Elimination du chloramphénicol au cours de la maladie
de CRIGLER NAJJAR.

	Témoin /cm ³	CRIGLER-NAJJAR /cm ³
Activité initiale de l'urine en chloramphénicol	66	255
Après 0 min. d'incubation	64	250
Après 120 " "	71	282
Après 240 " "	91	250

TABLEAU 4

Hydrolyse du chloramphénicol glycuro-conjugué par une glycuro-
nidase (8 h après ingestion de 0 g 25 de Chloramphénicol).

En résumé, les dosages du chloramphénicol libre et glycurono-conjugué dans les urines de l'enfant malade et d'un témoin ont montré que les urines du malade renfermaient du chloramphénicol libre à une concentration plus élevée que celles du témoin et que, par contre, il ne s'y trouvait pas de chloramphénicol sous forme glycurono-conjugée, tandis qu'il en existait dans celles du témoin. Ces résultats ont été confirmés par une étude chromatographique sur papier, destinée à séparer les divers composés nitrés d'élimination du chloramphénicol.

2- Etude de la glycurononjugaison hépatique au cours d'une maladie de GILBERT

a- Elimination du chloral : l'étude faite sur les fractions urinaires de 8 heures pendant 48 heures suivant l'ingestion de 2 g de chloral per os, a été faite comparativement chez un malade présentant une maladie de GILBERT et chez un témoin.

Les résultats en sont consignés sur le tableau n°5. Ces résultats sont difficiles à interpréter : l'élimination de dérivés glycuroconjugés de chloral est comparable chez le malade et chez le témoin, si on juge en concentration ; par contre, l'élimination chez le malade est d'environ 50 % de celle du témoin, cet écart s'expliquant partiellement par une diminution très importante du débit urinaire, chez le malade par rapport au témoin.

De même l'élimination de dérivés trichlorés libres, non glycuroconjugés est comparable chez le malade et chez le témoin, si on la juge en concentration, alors qu'en fonction des variations du débit urinaire chez les deux sujets en étude, l'élimination est beaucoup plus importante chez le témoin que chez le malade. Ces résultats contradictoires permettent seulement de

DATES	VOLUMES URINAIRES		DERIVES GLYCURO-CONJUGUES EXTRACTIBLES A pH 5				DERIVES TRICHOLORES			
			Concentration (mg/cm3)		Elimination (mg)		Concentration (mg/cm3)		Elimination (mg)	
			T	M	T	M	T	M	T	M
8 h	330	70	0,027	0,038	8,900	2,660	0,04	0,035	13,20	2,45
16 h	360	130	0,035	0,044	12,600	5,720	0,100	0,007	46,80	9,1
24 h	380	100	0,031	0,037	11,780 30	3,700	0,096	0,230	33	2,3
32 h		115	0,069	0,051	20,2	5,865	0,114	0,120	42,75	13,8
40 h	360	170	0,048	0,047	18,70	7,990	0,128	0,140	33,38	23,8

TABEAU 5

ETUDE DE L'ELIMINATION DU CHLORAL DANS LA MALADIE DE GILBERT

Donc dans GILBERT moins de dérivés conjugués et moins de dérivés libres si on juge en élimination totale. Mais chiffres comparables en concentration.

conclure que dans la maladie de GILBERT, l'élimination des dérivés glycuconjugués du chloral atteint la même concentration que chez les sujets témoins.

b- Epreuve au chloramphénicol

- Le dosage bactériologique du chloramphénicol libre dosé comme ci-dessus, par opacimétrie chez le malade et comparative-ment chez un témoin dans les échantillons urinaires de 8 heures en 8 heures après ingestion de 2 g de chloramphénicol, a donné les résultats suivants (Tableau 6) : on constate que l'élimination du chloramphénicol libre est un peu retardée chez le malade par rapport au témoin, que l'élimination totale portant sur les 48 heures suivant l'ingestion de médicaments, atteint des chiffres comparables à ceux du témoin (139 mg 148 chez le malade pour 179 mg 975 chez le témoin).

- Dosage du chloramphénicol glycurono-conjugué : après hydrolyse du chloramphénicol glycurono-conjugué par la Béta-glycuronidase (cf ci-dessus), on obtient les résultats suivants (Tableau n°7) : on constate une augmentation de 100 % environ du taux en chloramphénicol libre, après hydrolyse de 4 heures dans les urines du témoin et dans les urines du malade, ce dernier a donc effectué une glycurono-conjugaison du chloramphénicol dans des conditions comparables au témoin. Ces résultats se sont confirmés par l'étude chromatographique sur papier des urines du malade et de celles du témoin.

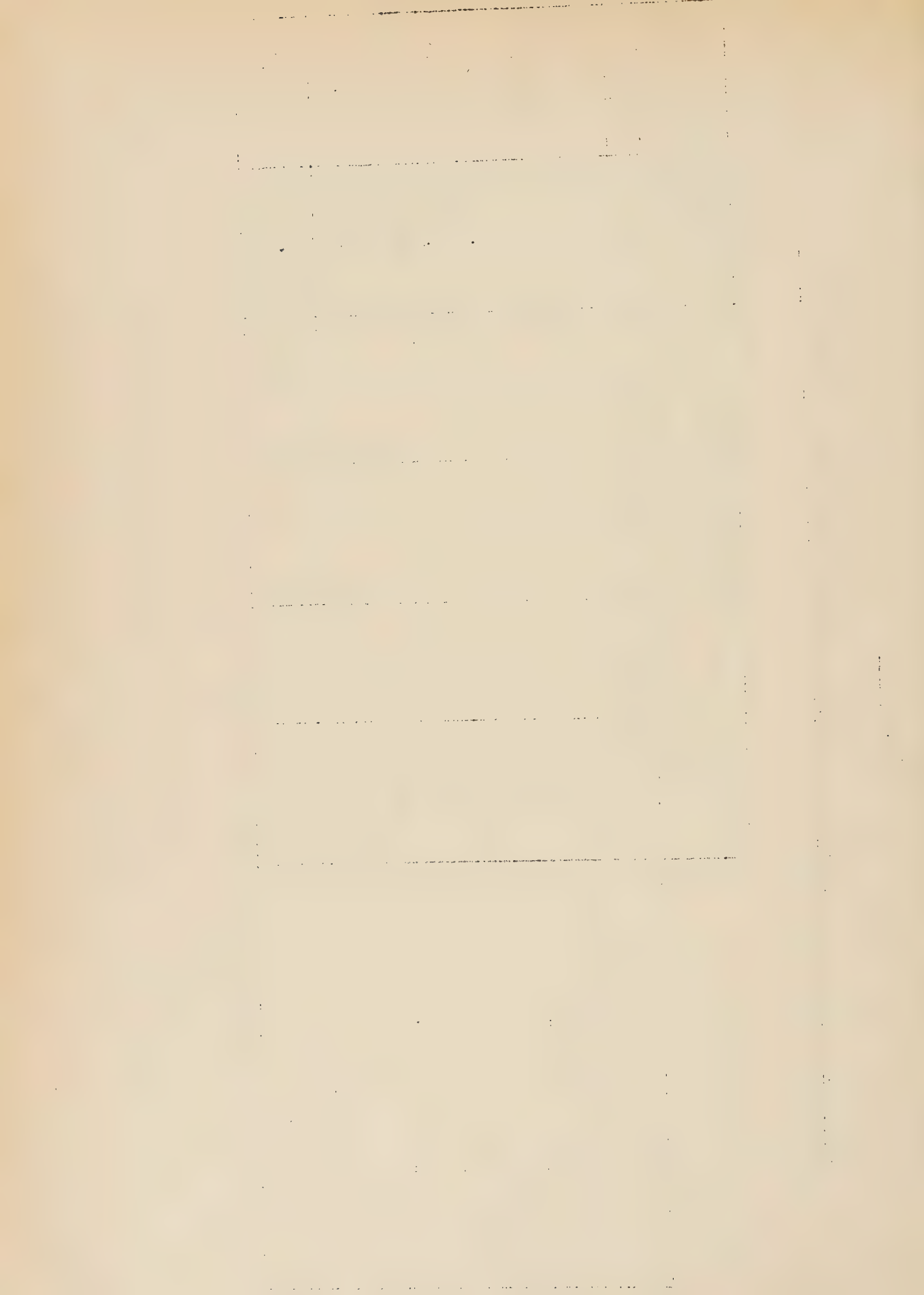
3- Etude de la glycuconjugaison hépatique chez les parents d'un enfant présentant une maladie de CRIGLER et NAJJAR

La mère de l'enfant présentant une maladie de CRIGLER-NAJJAR que nous avons pu étudier, est âgée de 30 ans, bien portante, ne présentant pas d'ictère clinique, ni d'hyperbilirubinémie (bilirubine inférieure à 5 mg).

TABLEAU 6

ELIMINATION DU CHLORAMPHENICOL LIBRE AU COURS DE LA MALADIE DE GILBERT

	Volumes Urinaires (cm ³)		Concentration en Chloramphénicol libre (/cm ³)		Elimination du Chloramphénicol libre (mg)	
	T	M	T	M	T	M
8 h après chloramphénicol	350	76	355	610	117,25	46,360
8 h après chloramphénicol	440	104	110	512	48,40	53,248
16 h après	280	118	40	215	11,20	25,370
24 h après	205	80	5	105	1,025	8,400
32 h "	530	114	2	40	1,060	4,560
40 h "	520	110	2	11	1,040	1,210
48 h "						
Total...					179,975	139,148



TABEAU 7

ELIMINATION DU CHLORAMPHENICOL GLYCULO-CONJUGUE AU COURS DE LA MALADIE DE GILBERT

	TEMOIN						MALADE					
	Incubation de						Incubation de					
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h		0 h	1 h	2 h	3 h	4 h	
Urines de 8 heures	115	120	155	188	235		220	235	295	328	340	
16 heures	55	56	76	110	135		114	120	155	180	190	
24 heures	10	9	14	17	26		55	56	73	72	81	

Les résultats sont donnés en γ de chloramphénicol par cm³ d'urine

Au contraire, le père de l'enfant présentait un subictère des conjonctives particulièrement important et un taux de bilirubine indirecte, confirmé à plusieurs examens, à des taux entre 16 et 20 mg. L'excrétion de la brome-sulfone-phtaléine était normale chez les deux parents. Il n'existait aucun signe hématologique d'hyperhémolyse.

L'étude de la glycuconjugaison hépatique chez ces deux parents était destinée à savoir si la mère se comportait comme un hétérozygote de CRIGLER NAJJAR, c'est à dire avec des épreuves de glycuconjugaison hépatique modérément, mais uniformément pathologiques, et si le père dont la singularité était qu'il présentait une hyperbilirubinémie indirecte franche, se comportait comme un hétérozygote de CRIGLER NAJJAR, ou s'il ne se comportait pas plutôt comme une maladie de GILBERT vraie, c'est à dire éliminant de façon normale les substances médicamenteuses devant subir une glycuconjugaison hépatique.

Epreuve au chloral : comme chez les malades étudiés ci-dessus, l'élimination du chloral a été étudiée chez le père et chez la mère du CRIGLER NAJJAR dans les fractions urinaires de 12 heures pendant les 48 heures suivant l'ingestion de 2 g de chloral per os. Cette étude a été faite comparativement par un témoin. Les résultats en sont consignés sur le tableau n°9. Sur ce tableau, on constate que chez le père l'élimination des dérivés glycuconjugués du chloral et des dérivés trichlorés libres est normale, alors qu'il existe chez la mère une diminution très importante des dérivés glycuconjugués avec une élimination subnormale des dérivés trichlorés par rapport à l'élimination constatée chez le père.

TABLEAU 9

ELIMINATION URINAIRE DU CHLORAL CHEZ LES PARENTS D'UN ENFANT PRESENTANT UNE
MALADIE DE CRIGLER-NAJJAR

DATES	VOLUMES URINAIRES (cm ³)			DERIVES GLYCURO-CONJUGUES EXTRACTIBLES A						DERIVES TRICHOLES					
				Concentration mg/cm ³			Elimination mg			Concentration mg/cm ³			Elimination mg		
	Témoins	P	M	T	P	M	T	P	M	T	P	M	T	P	M
8 h	330	900	920	0,027	0,100	0,055	7,810	90	50,60	0,04	0,020	0,012	13,20	18	11,1
32 h	1100	850	1000	0,038	0,290	0,145	41,80	246,50	145	0,14	0,060	0,048	151	51	48
Total							49,610	336,50	195,60				164,20	69	49,1

(T. = Témoin
(P. = Père
(M. = Mère

DISCUSSION

Les résultats des différentes épreuves que nous avons faites confirment dans l'ensemble les données actuellement admises sur la glycuco-conjugaison hépatique au cours de la maladie de CRIGLER NAJJAR et la maladie de GILBERT et chez les porteurs hétérozygotes de la tare de CRIGLER NAJJAR.

Nos constatations peuvent être résumées de la façon suivante :

1- Au cours de la maladie de CRIGLER NAJJAR, l'épreuve au chloral montre une diminution très importante des dérivés glycuco-conjugés du chloral, avec augmentation franche des dérivés trichlorés libres. La glycuco-conjugaison hépatique du chloral est donc notablement insuffisante. Il en est de même pour la glycuco-conjugaison hépatique du chloramphénicol, les urines de notre malade ne contenant pas de dérivés glycuco-conjugés du chloramphénicol et contenant, au contraire, une élimination très importante du chloramphénicol libre.

Ainsi, au cours de la maladie de CRIGLER NAJJAR, la glycuco-conjugaison hépatique du chloral et du chloramphénicol n'est pas assurée dans de bonnes conditions.

2- Au cours de la maladie de GILBERT, la glycuco-conjugaison hépatique du chloral semble se faire dans des conditions satisfaisantes, l'élimination des dérivés trichlorés libres n'est pas augmentée par rapport au témoin, alors que l'élimination des dérivés glycuco-conjugés se fait de façon comparable au témoin. De même, l'élimination urinaire du chloramphénicol libre est légèrement retardée, mais quantitativement comparable à celle du témoin et l'élimination du chloramphénicol glycucoconjugué est comparable à celle du témoin.

Ainsi, la glycuconjugaison hépatique du chloral et du chloramphénicol semble assurée dans des conditions normales par le foie au cours d'une maladie de GILBERT.

3- Les parents hétérozygotes du malade présentant une affection de CRIGLER et NAJJAR présentent des troubles mineurs de la glycuconjugaison hépatique des substances étudiées.

Le père élimine normalement le chloral.

La mère présente une diminution franche des dérivés glycuconjugués du chloral.

Ainsi, le père glycuconjugue de façon sensiblement normale le chloral, la mère présente un trouble beaucoup plus net pour la glycuconjugaison du chloral.

Ces constatations semblent apporter quelques arguments à l'hypothèse selon laquelle la maladie de GILBERT serait liée au déficit en transférase spécifique de la glycuconjugaison intra-hépatique du pigment biliaire, toutes les autres glycuconjugaisons hépatiques étant assurées normalement au cours de cette maladie.

A l'inverse, dans la maladie de CRIGLER NAJJAR, les troubles enzymatiques concerneraient l'ensemble des glycuconjugaisons intra-hépatiques et donc, non seulement la bilirubine, mais également des substances diverses comme le chloral, le chloramphénicol que nous avons étudiés, mais également bien d'autres substances : menthol, salicylate, p-amino-acétyl-phénol.

ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

A la lumière des 21 observations antérieurement rapportées et de la nôtre, il semble possible de définir les limites cliniques et biologiques de la maladie de CRIGLER NAJJAR dont nous rappellerons ici les différents points.

Ictère à bilirubinémie indirecte non glycuco-conjuguée, survenant dès la période néo-natale et associé à des troubles neurologiques secondaires, tels sont les deux caractères fondamentaux de la forme typique de cette maladie ainsi que le montrent les observations publiées.

Le début est marqué par l'apparition d'un ictère cutanéomuqueux dès les premiers jours de la vie, le plus souvent après un intervalle libre de 48 heures par rapport à la naissance, chez des enfants non prématurés.

Le début est très rarement plus tardif : vers le 14ème jour comme dans le cas de WHITINGTON. Cet ictère va rapidement devenir très intense, flamboyant. Fait particulier, les selles sont et resteront normalement colorées, et les urines, de coloration également normale.

Cet ictère est isolé. Il n'y a jamais de syndrome hémorragique. L'examen du foie et de la rate est absolument normal, ainsi que le soulignent tous les auteurs. Aucun trouble digestif ne s'y associe. Et l'examen neurologique à ce stade de début est négatif.

Mais rapidement apparaissent des troubles neurologiques : dès les premiers mois de la vie dans la plupart des cas publiés, parfois dès les premiers jours de l'ictère.

Leur absence dans les premiers mois, voire les premières années de la vie, ne peut pas permettre d'affirmer l'intégrité du cerveau, car ROSENTHAL signale la survenue de troubles neurologiques à l'âge de trois ans.

Ce fait pose le problème, soit de troubles révélés tardivement après une latence clinique, soit d'un passage des pigments à travers la barrière cérébrale, après le délai classique des 15 premiers jours, du fait de la pression exercée par l'hyperbilirubinémie permanente.

Ces signes neurologiques sont ceux d'une atteinte nucléaire : après une phase d'hypotonie plus ou moins marquée survient une hypertonie généralisée plus ou moins permanente, plus ou moins intense, réalisant au maximum l'attitude classique en opisthotonos.

Sur ces modifications du tonus, qu'ils précèdent le plus souvent, se greffent :

- des phénomènes convulsifs ;
- et surtout des troubles neuro-végétatifs avec hyperthermie qui peuvent d'ailleurs entraîner la mort à tout moment, mais qui disparaissent en une quinzaine de jours.

L'évolution se fait dans la plupart des cas vers la mort au cours de la première année de la vie :

a- L'ictère persiste de façon définitive, plus ou moins intense, subissant des poussées entrecoupées de rémissions incomplètes. Ictère toujours totalement isolé, sans trouble hémorragique, sans trouble digestif, sans modifications des selles ni des urines, sans modifications du volume de la rate ni du foie.

b- L'évolution des troubles neurologiques est celle des autres atteintes nucléaires : après disparition des troubles végétatifs, 15 jours après leur survenue, on assiste à l'atténuation trompeuse de ces symptômes.

Les accès toniques diminuent ou disparaissent. Mais six mois plus tard, environ, réapparaissent les troubles définitifs : séquelles extra-pyramidales, troubles pyramidaux, cérébelleux, atteintes sensorielles et surtout l'arriération mentale qui est de règle, réalisent une véritable encéphalopathie.

Sur les 18 cas publiés d'ictère avec troubles neurologiques 4 enfants seraient encore vivants, mais avec de grosses séquelles neurologiques. Il faut rappeler l'observation de JERVIS où la mort est survenue à 44 ans.

Le pronostic semble en effet fonction de l'importance des troubles neurologiques.

On retrouve dans les antécédents familiaux des différents cas publiés, six enfants décédés "ictériques et convulsivants" dans les premiers mois de la vie.

A côté de cette forme complète de la maladie, il faut discuter la possibilité des formes sans atteinte nucléaire : c'est à dire sans troubles neurologiques, encore qu'il faille être très prudent comme on l'a déjà vu, avant de pouvoir affirmer une telle intégrité anatomo-clinique ; d'autre part, un tel aspect clinique de l'affection ne peut être envisagé qu'associé à une histoire familiale certaine : c'est le cas d'1 des 7 enfants de l'observation princeps de CRIGLER NAJJAR, revue plus tard par CHILDS et NAJJAR alors que l'enfant est âgé de 5 ans : aucun trouble neurologique n'est apparu. CHILDS et NAJJAR rapportent comme on l'a vu, l'observation de la cousine germaine de cet enfant, qui âgée de 2 ans, présente un taux de Bilirubine à 250 mg o/oo, depuis la naissance, sans trouble neurologique.

Il reste à citer les 2 cas publiés par SUGAR : celui d'un père et de sa fille qui présentent tous les 2 une hyperbilirubinémie indirecte considérable, sans trouble neurologique ; mais le Diagnostic de CRIGLER NAJJAR ne repose que sur une notion familiale assez imprécise : un frère du père est mort à 5 semaines, ictérique et convulsivant, sans que l'on ait d'autres précisions.

Mais ces cas, pour intéressants qu'ils soient par les problèmes pathogéniques qu'ils posent, restent encore trop rares et trop récents pour qu'on puisse envisager une forme particulière, bénigne, de l'affection sans troubles neurologiques.

Ainsi, le diagnostic de maladie de CRIGLER NAJJAR doit être établi sur un certain nombre de critères cliniques et biologiques.

- Critères cliniques :

- . le caractère familial de la maladie, tout en sachant qu'il peut être plus ou moins facilement retrouvé et qu'il peut manquer : il est retrouvé dans 11 des 21 observations ;
- . le caractère définitif de cet ictère néo-natal ;
- . l'association de troubles neurologiques.

- Critères biologiques :

ce sont eux qui seuls au début permettent d'affirmer le diagnostic puisque l'association ictère-troubles neurologiques dans les premiers jours de la vie, peut relever de causes totalement différentes.

1- Le dosage de bilirubine montre un taux toujours élevé supérieur à 200 mg o/oo de bilirubine totale, qui est presque exclusivement de type indirect, c'est à dire libre, non glycuconjuguée. Et la prédominance considérable de ce type de bilirubine est définitif.

2- Les signes d'hémolyse sont absents.

3- Le dosage des agglutinines anti A et anti B, la recherche d'anticorps irréguliers, sont toujours négatifs.

4- Il n'y a pas de pigments biliaires dans les urines, ni de sels biliaires, ni de méliturie ; dans les selles le dosage de stercobiline est normal : ce fait reste d'ailleurs difficile à interpréter. Il est possible que le trouble enzymatique ne soit pas total, ou qu'il existe une excrétion passive du fait de l'hyperbilirubinémie.

5- Les tests d'exploration hépato-cellulaire sont normaux ; les réactions inflammatoires sont négatives. L'excrétion de la Brown Sulfone Phtaléine est normale, car cette substance peut être excrétée par la bile sans avoir été glycu-ro-conjuguée. (On sait aujourd'hui que la conjugaison de la B.S.P. fait appel à un tout autre système enzymatique du foie : il s'agit d'une sulfo-conjugaison).

6- A l'inverse, l'étude de l'élimination des substances qui subissent une glycu-ro-conjugaison : chloral, chloramphénicol menthol, acide salicylique - montre une profonde modification de celle-ci.

7- Enfin la ponction biopsie hépatique, si elle ne révèle aucune anomalie histologique, permettrait un dosage de la glycu-ronyl transférase dont le taux normal est de 208 Unités. Mais on a vu quelles étaient les modalités techniques qui en res-treignaient la pratique.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ainsi la confrontation de ces données cliniques et biologiques, permet d'éliminer facilement un certain nombre de diagnostics.

- Les ictères par hémolyse, qu'il s'agisse d'incompatibilité sanguine, d'une forme précoce d'anémie hémolytique constitutionnelle type maladie de MINKOWSKY CHAUFFARD, ou encore d'une anémie infectieuse ou toxique.

- Les ictères obstructifs rapidement éliminés par le type même de bilirubine : il s'agit en effet de Bilirubine directe glycuro-conjuguée, presque exclusivement.

- Les ictères par hépatite avec leur cortège de troubles digestifs, la présence de bilirubine directe associée à la bilirubine indirecte, l'existence d'altérations cellulaires hépatiques, en particulier de troubles de la coagulation.

- Les ictères du type DUBIN JOHNSON, dont la bilirubine est glycuro-conjuguée et qui se présente comme un trouble de l'excrétion cellulaire de celle-ci, avec une diminution considérable de l'élimination de la B.S.P.

Il n'existe jamais de troubles neurologiques.

- Quant à l'ictère physiologique avec son hyperbilirubinémie à prédominance indirecte, le diagnostic est impossible au début, car on sait que dans certains cas, le taux de cette bilirubine non glycuro-conjuguée peut atteindre des chiffres supérieurs à 200 mg et que seules des exsanguino-transfusions permettent d'éviter une atteinte nucléaire. Mais, fait primordial, dans ces ictères physiologiques on assiste à la reprise progressive de l'activité enzymatique de la cellule hépatique et le

taux de Bilirubine non glycuro-conjuguée diminue rapidement, pour faire place à une bilirubinémie directe physiologique.

- Il est possible d'observer d'autres hyperbilirubinémie indirectes, comme dans la sténose du pylore, de pathogénie mal connue, mais qui sont également transitoires et peu élevées.

- Reste à discuter la possibilité d'une forme précocement révélée de maladie de GILBERT : on a vu quels en sont les caractères cliniques, biologiques et évolutifs, et qu'en principe tout les oppose. Le problème ne pourrait se poser qu'avec les formes si particulières sans troubles neurologiques que nous avons relevées dans la littérature, faisant discuter alors des frontières même de ces deux maladies.

Par ailleurs, se discute également l'interprétation des cas d'hyperbilirubinémie libre, isolée, retrouvés chez les ascendants, c'est à dire présentant une maladie de GILBERT comme c'est le cas chez :

- la mère de l'enfant dans l'observation de MURANO ;
- le père de l'enfant dans l'observation de SUGAR ;
- le père de notre malade.

S'agit-il d'une même tare génétique d'expression clinique différente ? Les cas rapportés sont encore trop peu nombreux pour que l'on puisse conclure.

Et l'étude de l'élimination de substances subissant une glycuro-conjugaison, si elle montre des troubles chez les sujets présentant une maladie de CRIGLER NAJJAR, ne révèle pas d'anomalie chez le père de notre malade et chez un autre sujet porteur d'une maladie de GILBERT : tout se passe comme si la glycuro-conjugaison du pigment biliaire était seule modifiée au cours de cette maladie.

Enfin il faut insister sur les troubles mineurs de la glycuco-conjugaison chez les ascendants pour certaines des substances-tests étudiées : menthol, salicylate, cortisol, trichlorethanol, chloral, chloramphénicol, p amino-phénol, retrouvés par :

- CHILDS, SIDBURY et MIGEON chez 19 membres d'une famille ayant 2 sujets porteurs d'une maladie de CRIGLER NAJJAR

- PANIZON chez les parents consanguins de chacun des 2 groupes de malades ;

- de même dans notre observation chez la mère de notre enfant.

T R A I T E M E N T

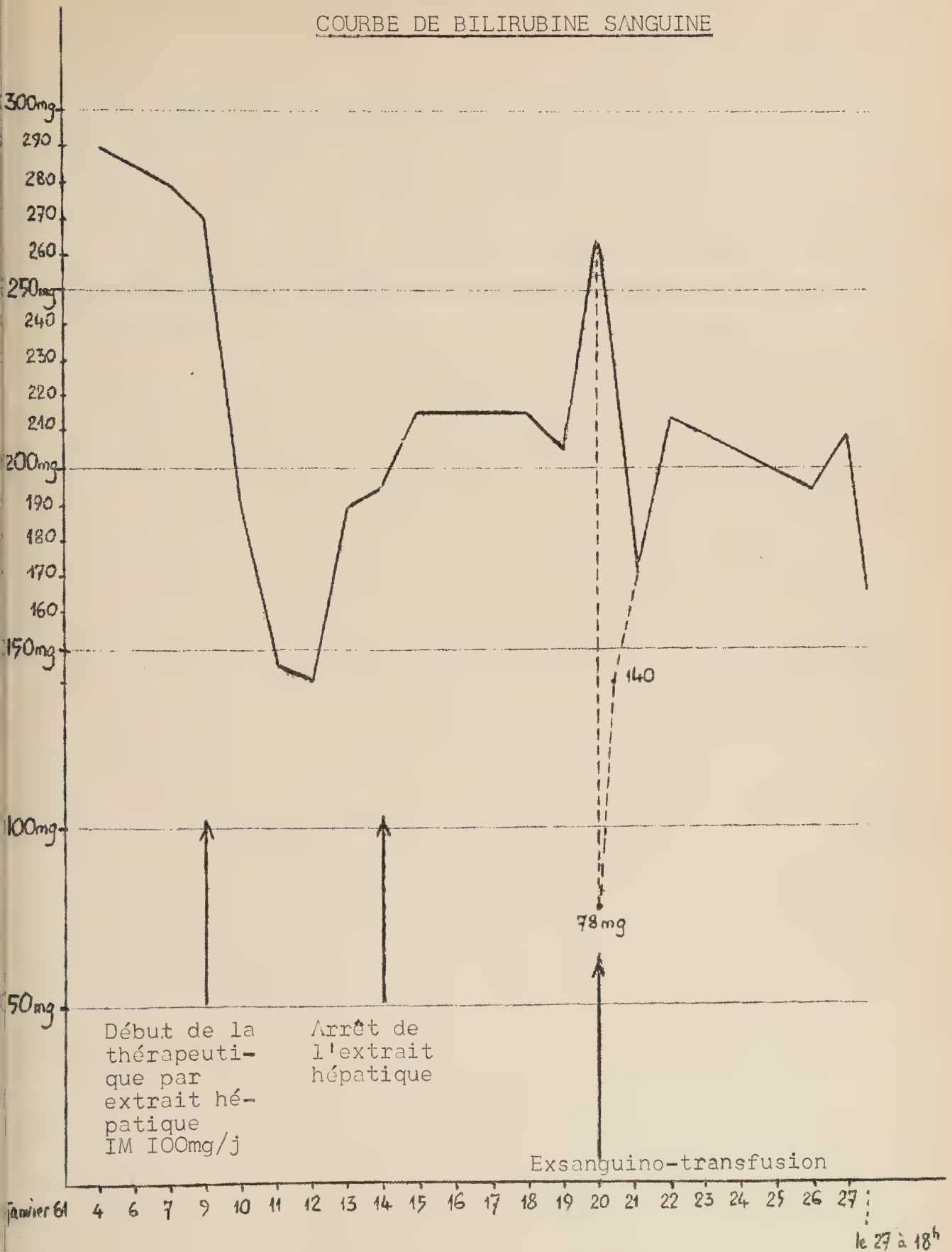
L'administration de doses massives d'acide glycuronique ou de glycuronate de sodium reste actuellement très contestée dans son efficacité.

L'exsanguino-transfusion par contre permet actuellement en diminuant le taux de bilirubine libre circulante de pallier aux risques d'ictère nucléaire, à condition qu'elle soit pratiquée très précocement, dès que le taux de Bilirubine atteint 180-200 mg o/oo et répétée à la demande pendant les trois premières semaines. On voit donc les difficultés d'un tel traitement. SUGAR a été amené ainsi à pratiquer 3 exsanguino-transfusions en 3 semaines chez son petit malade qui présentait une hyperbilirubinémie considérable. A l'âge de 3 ans, il n'existait aucun trouble neurologique.

Enfin, il faut souligner l'action spectaculaire mais passagère de l'injection d'extraits de foie lyophilisés⁽⁺⁾, ainsi que le montre la courbe de bilirubinémie.

(+) Extrait de foie lyophilisé Rolland.

COURBE DE BILIRUBINE SANGUINE





C O N C L U S I O N

La maladie de CRIGLER NAJJAR, affection héréditaire récessive, voit sa symptomatologie clinique et biologique se préciser peu à peu à la lumière des cas publiés.

A côté des formes complètes et typiques de la maladie se pose le problème des formes sans troubles neurologiques qui restent d'ailleurs encore discutables dans leur autonomie.

Le défaut enzymatique de cette maladie a pour effet de bloquer la glycuco-conjugaison de l'ensemble des substances qui nécessitent un tel processus pour leur élimination.

Fait particulier, de discrets troubles de la glycuco-conjugaison sont retrouvés par les auteurs chez les ascendants des enfants porteurs de cette tare ; tout se passant comme si ces parents présentaient une forme mineure de déficit enzymatique dont l'expression majeure serait la maladie de CRIGLER-NAJJAR.

L'intérêt de notre observation réside dans le fait que si la mère de notre enfant présente de discrets troubles de la glycuco-conjugaison, le père est porteur d'une hyperbilirubinémie indirecte, sans autre trouble biologique de la glycuco-conjugaison, permettant d'évoquer chez lui le diagnostic de maladie de GILBERT.

Il serait donc possible qu'un enfant présentant une maladie de CRIGLER NAJJAR ait des parents porteurs de deux tares différentes : l'un hétérozygote de la tare récessive de CRIGLER NAJJAR, l'autre présentant la tare dominante de GILBERT.

VU : LE DOYEN
L. BINET

VU : LE PRESIDENT
M. LELONG

VU : LE RECTEUR
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ARIAS I.M. and LONDON I.M.
Bilirubin glucuronide formation in vitro.
Demonstration of a defect in Gilbert's disease.
Science, 126, 563, 1957
- BAROODY W.G and SHUGART R.T
Familial non hemolytic icterus.
Am. Journal Med., 20-2, 314-316, 1956
- BERNHEIM M., FRANCOIS R. et Collaborateurs
La maladie de CRIGLER NAJJAR. Etude Clinique et Biologique
d'une observation.
Pédiatrie : 2, 129, 1962.
- BILLING B.H., LATHE G.M.
Bilirubin metabolism in jaundice.
Amer. J. Med. I, 111-121, 1958
- BROSH Rosa
Zur Frage des nicht hamolytischen familiaren icterus
Helv. Poed. Acta : 11-2, 105-208, 1956
- BROWN A.K., ZUELZER W.W. and BURNETT H.H.
Studies on the neonatal development of the glucuronide
conjugating system.
J. Clin. Invest.: 37, 332, 1958
- CARBONE J.V. et CRODSK G.M.
Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia in rat ;
defect of bilirubin conjugation.
Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y 94, 461, 1957
- CHAPTAL J., JEAN R., BONNET H., Mme Cl. CAMPO
Ictère physiologique grave neonatal et ictère familial
non hémolytique avec Kernicterus
Ann. de Pédiatrie : 73, 9, 3883-3886, 1956
- CHILDS B., NAJJAR V.A.
Familial non hemolytic jaundice with Kernicterus
Pediatrics : 18 - 3, 369-377, 1956
- CHILDS B., SIDBURY J.B. and MIGEON G.J.
Glucuronic acid conjugation by patients with familial non
hemolytic jaundice and their relation.
Pediatrics, 23-5, 903-913, 1959

- CREMER R.J., PERRYMAN P.W. and RICHARDS D.H.
Influence of light on the hyperbilirubinemia of infants.
Lancet : 1-1094, 1958
- CRIGLER J.F., NAJJAR V.A.
Congenital familial non hemolytic jaundice with Kernicterus
Pediatrics : 10-2, 169, 1952
- DANOFF S., GRANTZ C., BOYER A. and HOLT L.E.
Indirect bilirubinemia.
Lancet : 1, 1022, 1958
- DANOFF S., BOYER A. and HOLT L.E.
The treatment of hyperbilirubinemia of the newborn with
sodium glucuronat.
Pediatrics : 23 - 570, 1959
- DWYER J.H. and Mc CUE C.M.
The administration of sodium glucuronate to jaundice newborn
infants.
Pediatrics : 24-3, 400-403, 1959
- FARRERAS VALENTI P.
Les hyperbilirubinémies. Classification actuelle des ictères
Semana Med. : 68, 3564, 793-802, 1961
- FOULK W.T., BUTT M.R., OWEN C.A., WHITCOMB F.F. and MASON H.L.
Constitutional hepatic dysfunction (GILBERT'S disease)
Medecine : 38, 25, 1959
- GILBERT A., LEREBoullet P. -
La cholémie simple familiale.
Sem. Med. Paris : 21, 241, 1901
- GILBERT A., LEREBoullet P. et HERSCHER M. :
Les trois cholémies familiales.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 24, 1203, 1907
- GRODSBY G.M. et CORBONE J.V.
The synthesis of bilirubin glucuronides by tissue homo-
genates.
J. Biol. Chem. : 226, 449, 1957
- ISRAELS L.G., SUDERMAN H.J. and RITZMAN S.E.
Hyperbilirubinemia due to an alternate pathology of
bilirubin production.
Am. J. Med. : 27, 693-703, 1959

JERVIS G.A.

Constitutional non hemolytic hyperbilirubinemia with findings resembling kernicterus.

Arch. Neurol. Psychiatr. 81 - 55-64, 1959

JOSEPH R., NEZELOF C., JOB J.C. et PERELMAN R.

Ictère chronique idiopathique type DUBIN-JOHNSON

Soc. Franç. Pédiatrie, 1958

JOSEPH R. et JOB J.C.

Les anomalies congénitales du métabolisme de la bilirubine

Rev. Internat. Hépat. : 9-1, 1959

LELONG M.

Journées Pédiatriques du Pr DEBRE. Paris 1960.

MURANO

Su di un caso ittero neonatale tipo CRIGLER NAJJAR

Minerva Pediatrica : 12 : 33-34, 953-955, 1960

NANALLA M. , GAWRONSKA E. and YI YUNG HSIA D.

Studies on the relation between serum and spinal fluid bilirubin during early infancy.

J. Clin. Investigation : 37, 1403-1412, 1959

PANIZON E.

Contributo alla conoscenza dell'ittero familiare non emolitico tipo CRIGLER e NAJJAR

Acta Poed. Latina : 13-4, 337-351, 1960

Rapport du XVIIème Congrès de l'association des Pédiatres de langue française, Octobre 1959

BAMATTER F., JEANDET J. et HAMPAL A. : l'ictère physiologique néo-natal.

NEIMAN N., PIERSON M. : l'ictère nucléaire.

ROSENTHAL I.M., ZIMERMANN J.H. and HARDY N. :

Congenital non hemolytic jaundice with disease of the central nervous system.

Pediatrics 18, 378, 1956

RUBIN -

Contribution à l'étude de la Maladie de CRIGLER NAJJAR

Thèse de Lyon 1961.

- SALAZAR de SOUSA C., CORDIERO M., LEVY M.L. et MERRANO HRC
Les ictères par atteinte hépatique métabolique du premier
âge.
Rev. Internat. Hépat. 10, 187-255, 1960
- SCHMID R., AXEBROD J., HAMAKER L. et ROSENTHAL I.M.
Congenital defects in bilirubin metabolism.
J. Clin. Invest. 36, 927, 1957
- SCHMID R., AXEBROD J., HAMAKER L., SWORM R.L.
Congenital jaundice in rats due to a defect in glucuronide
formation.
Journal of Clin. Investigation : 37, 8, 1123-1130, 1958
- SUGAR P.
Familial non hemolytic jaundice.
Arch. of Internal Medicine, 108, 1, 121-127, 1961
- VEST M.
Insufficient glucuronide formation in the newborn
and its relationship to the pathogenesis of icterus neo-
natorum.
Arch. of disease in Child, 33, 171, 1958
- VEST M. and STREIFF R.R.
Studies on glucuronide formation in new born infants and
older children.
A.M.A.J. Dis. Child, 98, 688, 1959
- WEILL J.P.
Données récentes sur la cholémie familiale.
Strasbourg Medical : 12, 4, 334-337, 1961
- WHITINGTON G.L.
Congenital non hemolytic icterus with damage to the
central nervous system. Report of a case in a Negro child
Pediatrics : 25, 3, 437-440, 1960
- ZETTERSTROM R. et ERNSTER L.
Bilirubin, an uncoupler of oxidative phosphorylation in
isolated mitochondria.
Nature London : 178, 1335, 1956

